

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

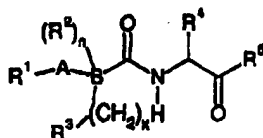


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 295/12, A61K 31/50, C07D 403/04, 317/58, 207/06, 215/06, 215/24, 217/04, 213/70, 213/30, C07C 237/32, 311/08, 311/21	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/54320</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
---	----	--

<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02620</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1999 (19.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 17 460.8 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
---	---

- (54) Title: NOVEL HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED AMIDES WITH CYSTEINE PROTEASE-INHIBITING EFFECT
- (54) Bezeichnung: NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE MIT CYSTEIN-PROTEASE HEMMENDER WIRKUNG



(I)

(57) Abstract

The invention relates to amides of the general formula (I), which are inhibitors of enzymes, especially cysteine proteases.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Amide der allgemeinen Formel (I), die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen darstellen.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## NEUE HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE AMIDE MIT CYSTEIN-PROTEASE HEMMENDER WIRKUNG

## 5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder  $\mu$ -Calpain, das durch  $\mu$ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P.Johnson, Int.J.Biochem. 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K.Suzuki et al., Biol.Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, 1659-69 und K.K.Wang et al., Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-9 aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B. "Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw.(siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können. Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et

- al., Stroke 1994, 25(3), 663-9 und R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Ebenso
- 5 nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotorischen Störungen (K.E.Saatman et al. Proc.Natl. Acad.Sci. USA, 1996, 93,3428-3433). C.L.Edelstein et al., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive
- 10 Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap.Circ.J. 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem
- 15  $\beta$ -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J.Higaki et al., Neuron, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 $\alpha$  wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N.Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß
- 20 Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E.Shiba et al. 20th Meeting Int.Ass.Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28.Sept., Int.J.Oncol. 5(Suppl.), 1994, 381).

Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in

- 25 K.K.Wang, Trends in Pharmacol.Sci., 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der

- 30 Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreveriblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die
- 35 Epoxide E 64 (E.B.McGowan et al., Biochem.Biophys.Res.Comm. 1989, 158, 432-5),  $\alpha$ -Halogenketone (H.Angliker et al., J.Med.Chem. 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R.Matsueda et al., Chem.Lett. 1990, 191-194) zählen.
- 40 Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S.Mehdi, Tends in Biol.Sci. 1991, 16, 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den
- 45 Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig insta-

## 3

bil sind, schnell metabolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen Effekten sein können ( J.A.Fehrentz und B.Castro, Synthesis 1983, 676-78. In JP 08183771 (CA 1996, 605307) und in EP 520336 sind Aldehyde, die sich von 4-Piperidinoylamide und 1-Carbonyl-piperidino-4-ylamide ableiten als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. Jedoch sind die hier beanspruchten Aldehyde, die sich von heteroaromatisch substituierten Amiden der allgemeinen Struktur I ableiten bisher noch beschrieben worden.

10

Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie  $\text{CF}_3$  aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch  $\text{CF}_3$  oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990,33, 11-13). Überraschenderweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits  $\alpha$ -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden. (Zhaozhao Li et al., J.Med.Chem. 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R.Angelastro et al.).

Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester  $\text{PhCO-Abu-COOCH}_2\text{CH}_3$  in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat  $\text{Ph-CONH-CH(CH}_2\text{Ph)-CO-COCOOCH}_3$  wurde in M.R.Angelastro et al., J.Med.Chem. 1990,33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P.Burkhardt, Tetrahedron Lett., 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig, Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R.T. Bartus et al. J

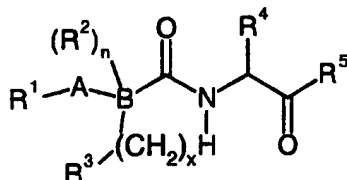
Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte oder sind sogar unverträglich. Ein nicht-peptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit  
 5 einen großen Vorteil. Ein solcher Inhibitor ist bisher nicht beschrieben worden und wäre damit neu.

In der vorliegenden Erfindung wurden substituierte nicht-peptidische Aldehyde, Ketocarbonsäureester und Ketoamid-Derivate be-  
 10 schrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle min-  
 15 destens ein aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindungen mit Säuren möglich. Eine Vielzahl dieser Substanzen zeigen als 0.5 %ige Lösung Wasserlöslichkeit bei pH 0 4-5 und damit zeigen sie das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Amide der allgemeinen Formel I

25



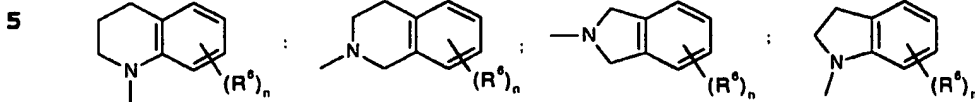
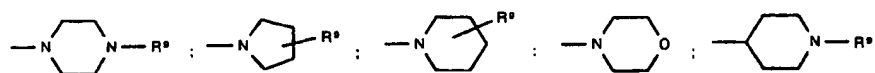
und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren  
 30 und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, Phenyl, Naphthyl, Chinoliny, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl,  
 35 Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 3 Resten R⁶ substituiert sein können, und

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
 40 O-C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkynyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-Phenyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-Phenyl  
 45 bedeuten und

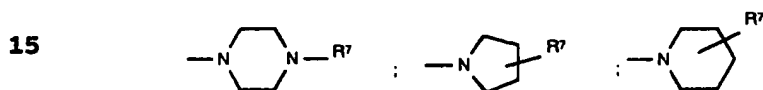
R³ NR⁷R⁸ oder einen Ring darstellen kann wie

5



10  $R^4$   $-C_1-C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Pyridyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten  $R^6$  substituiert ist, und

$R^5$  Wasserstoff,  $COOR^{11}$  und  $CO-Z$  bedeutet, worin  $Z$   $NR^{12}R^{13}$  und



bedeutet und

20  $R^6$  Wasserstoff,  $C_1-C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, COOH,  $COO-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHCO$ -Phenyl,  $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHSO_2$ -Phenyl,  $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und  $-SO_2$ -Phenyl bedeutet und

25  $R^7$  Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten  $R^{10}$  substituiert sein kann, und

30  $R^8$  Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten  $R^{10}$  substituiert sein kann, und

35  $R^9$  Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten  $R^{16}$  tragen kann, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrazyl, Naphthyl, Chinolinyl, Imidazolyl, das noch einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  tragen kann, und

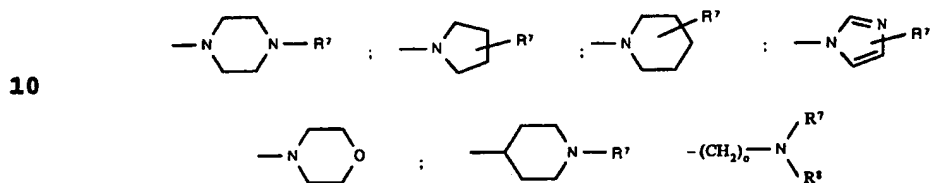
40  $R^{10}$  Wasserstoff,  $C_1-C_4$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN, COOH,  $COO-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHCO$ -Phenyl, 45  $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl,  $-NHSO_2$ -Phenyl,  $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und  $-SO_2$ -Phenyl bedeuten kann

6

R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und

5

R<sup>12</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und



**15** R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R<sup>10</sup> tragen kann, und mit

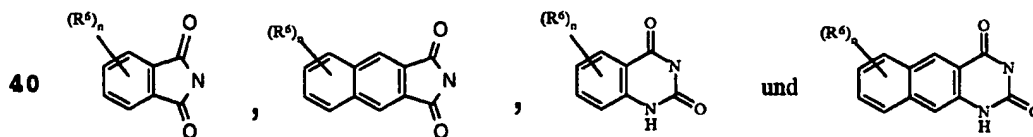
substituiert sein kann bedeutet, und

**20** R<sup>14</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet oder zwei Reste R<sup>14</sup> eine Brücke OC(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>O darstellen kann und

25 R<sup>15</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet  
und

30  $R^{16}$  ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-,  
Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Naphthyl-, Chinolinyl-, Imidazolyl-Ring  
sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten  $R^6$  tragen  
kann, und

A  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_o$   
 $-SO-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_o-SO_2-(CH_2)_m-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  
**35**  $-CO-CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_o-CO-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-NHCO-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m$   
 $-CONH-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m-NHSO_2-(CH_2)_o-$ ,  $-NH-CO-CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_m$   
 $-SO_2NH-(CH_2)_o-$ ,  $-CH=CH-CONH-$  und bedeutet,



R<sup>1</sup>-A zusammen auch

45

bedeuten und



B Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

x 1, 2 oder 3 und

5

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

m, unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

10 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

15 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbbaaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktiven Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

20

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Aldehyd- oder Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte

30 der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und

35 Tris.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema skizziert wurde.

40 Syntheschema

Heterocyclische Karbonsäuren II werden mit geeigneten Aminoalkoholen III zu den entsprechenden Amiden IV verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im

45 C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet

man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Diese Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L.Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (J.Org.Chem. 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO/ py x SO<sub>3</sub> oder DMSO/ Oxalylchlorid bei Temperaturen von -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur).

Alternativ kann man die Karbonsäure II mit Aminohydroxamsäure-Derivate VI zu Benzamiden VII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von IV. Die Hydroxam-Derivate VI sind aus den geschützten Aminosäuren V durch Umsatz mit einem Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier ein bereits beschriebenes Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe X, zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure. Die so erhaltenen Amid-hydroxamsäuren VII können durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.

35

Analog zum letzten Verfahren kann man auch Karbonsäuren oder Säure-Derivate, wie Ester IX (Y = COOR', COSR') herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.

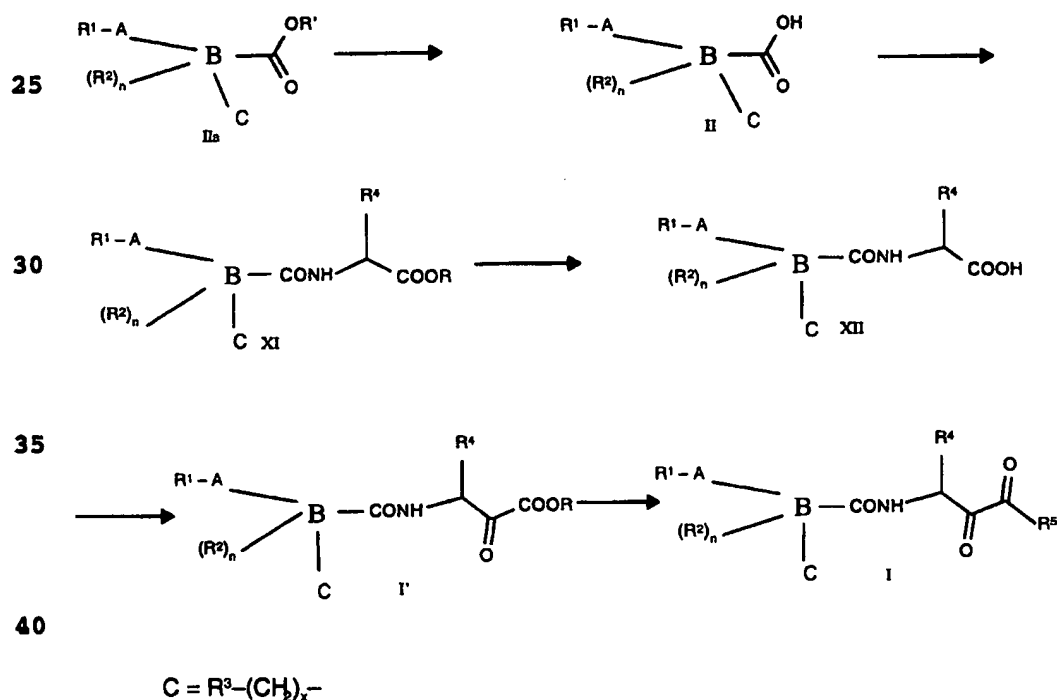
Die Herstellung der erfindungsgemäßen heterozyklisch substituierten Amide I, eine Ketoamid- oder Ketoester-gruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheseschemata 2 und 3 skizziert wurden.

Gegebenenfalls werden die Karbonsäureester IIa mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 5 oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren II überführt.

Diese Säuren II werden mit einem  $\alpha$ -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im 10 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Ch.9 aufgelistet sind.

Zum Beispiel werden die Carbonsäuren II in die "aktivierten" Säure-Derivate IIb =Y-COL überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt und anschließend durch Zugabe von einem Aminosäure-Derivat  $H_2N-CH(R^3)-COOR$  in das Derivat XI überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und 20 Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

Schema 1



Die Derivate XI, die in der Regel Ester darstellen, werden analog 45 der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketokarbonsäuren XII überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von ZhaoZhao Li et

## 10

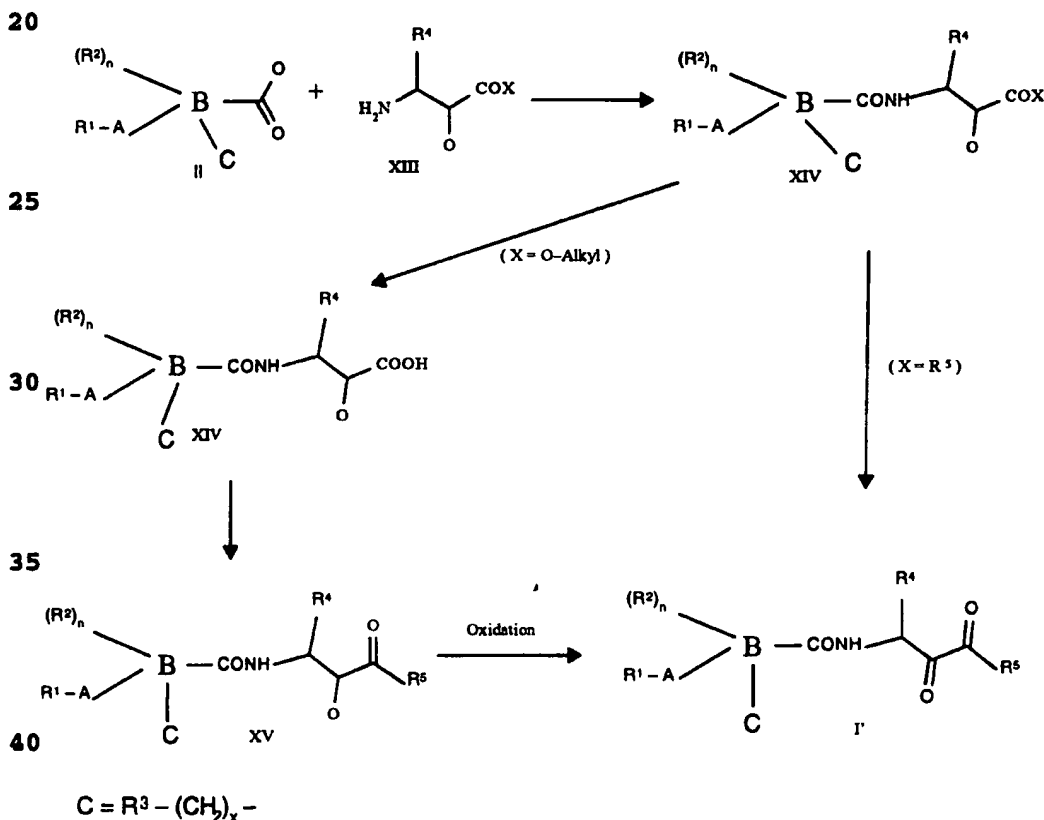
al.. J.Med.Chem., 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden eine Karbonsäuren wie XII bei erhöhter Temperatur (50-100°C) in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene

5 Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei Temperaturen von 25-80°C zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

10 Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al.(s.oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewissäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian

15 anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R<sup>3</sup>-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0-80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R<sup>4</sup> =Z oder NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>) anfallen.

Schema 2



Eine alternative Methode ist im Schema 2 dargestellt. Die Keto-  
 45 karbonsäuren II werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten XIII (Herstellung von XIII siehe S.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37,2918-29 oder J.P. Burkhardt et al. Tetrahedron Let.

- 1988, 29, 3433-3436) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide XIV anfallen. Diese Alkohol-Derivate XIV können zu den erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/ Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, ( T.T.Tidwell, Synthesis 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO ( S.L.Harbson et al., siehe oben), benutzen.
- 15 Wenn XIV  $\alpha$ -Hydroxyester darstellen ( X = O-Alkyl), können diese zu Karbonsäuren XV hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden XVI erfolgt durch
- 20 Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat XVI kann erneut zu erfindungsgemäßen Ketokarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

- Die Herstellung der Karbonsäureester II sind teilweise bereits
- 25 beschrieben worden oder erfolgt entsprechend üblicher chemischen Methoden.

- Verbindungen, bei denen X eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung
- 30 mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste (X= -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium , z.B. ortho-Phenylloxazolidine, oder anderer
- 35 Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I.M.Dordor, et al., J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1984, 1247-52).

- Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt.

- 40 Die Sulfoxide und Sulfone sind durch Oxidation der entsprechenden Thioether zugänglich.

Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechenden Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I.Sakamoto et al., Chem.Pharm.Bull., 1986, 34, 2754-59).

5

Die Chalkone entstehen durch Kondensation aus Acetophenonen mit Aldehyden und können gegebenenfalls durch Hydrierung in die analogen Alkyl-Derivate überführt werden..

- 10 Amide und Sulfonamide werden analog den oben beschriebenen Methoden aus den Aminen und Säure-Derivaten hergestellt.

Die Dialkylaminoalkylsubstituenten werden durch reduktive Aminierung der Aldehydderivate mit den entsprechenden Aminen in

- 15 Gegenwart von Borhydriden, wie  $\text{BH}_3$ -Pyridin-Komplex oder oder  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  erhalten (A:F:Abdel-Magid, C:A:Maryanoff, K.G. Carson, Tetrahedron Lett. 10990, 31, 5595; A.E: Moormann, Synth. Commun. 1993, 23, 789).

- 20 Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen heterozyklisch substituierte Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

- 25 Die inhibitorische Wirkung der heterozyklisch substituierte Amide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt, wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird (=  $\text{IC}_{50}$ ). Die Amide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I,

- 30 Calpain II und Cathepsin B gemessen.

#### Cathepsin B-Test

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S.Hasnain

- 35 et al., J.Biol.Chem. 1993, 268, 235-40 bestimmt.

Zu 88 $\mu\text{L}$  Cathepsin B ( Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 $\mu\text{M}$  Puffer) werden 2 $\mu\text{L}$  einer Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 $\mu\text{M}$  bis 0,01 $\mu\text{M}$ ). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 $\mu\text{L}$  10mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10% DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405nm im Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden

- 45 anschließend die  $\text{IC}_{50}$ 's bestimmt.

## Calpain I und II Test

- Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM Ca Cl<sub>2</sub>, wobei das fluorogene Calpain-substrats Suc-Leu-Tyr-AMC ( 25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes  $\mu$ -Calpain wird aus Erythrozyten isoliert und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephadex, Phenyl-Sephadex, Superdex 200 und Blue-Sephadex) erhält man
- 10 Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-Fluorolog Fluorimeter bei  $\lambda_{ex}$  = 380 nm und  $\lambda_{em}$  = 460 nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats
- 15 linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchsansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.

- 20 In einem Versuchsansatz werden 10  $\mu$ l Substrat (250 $\mu$ M final) und anschließend 10  $\mu$ l an  $\mu$ -Calpain (2 $\mu$ g/ml final, d.h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte Spaltung des Substrats wird für 15 - 20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10  $\mu$ l Inhibitor (50 - 100  $\mu$ M Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

$K_i$  -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible Hemmung bestimmt:

- 30 (Methods in Enzymology, )

- $K_i = I / (v_0/v_i) - 1$  ; wobei I= Inhibitorkonzentration,  $v_0$  = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors;  $v_i$  = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.
- 35

Die Geschwindigkeit wird errechnet aus  $v = \text{Freisetzung AMC} / \text{Zeit}$  d.h. Höhe /Zeit.

- 40 Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend,
- 45 obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membran-

gängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

- 5 Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in J. Biol. Chem., 1993, Vol 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, 10 einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 15 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> x 6 H<sub>2</sub>O, 0,24 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 12 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10<sup>7</sup>Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT.

- 20 Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2 x 10<sup>6</sup>) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1µM Ionophor A23187 und 5 mM CaCl<sub>2</sub>. Nach 5 25 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Pepstatin, 10% Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12%igen Gel aufgetrennt und 30 pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60<sup>c</sup>-src) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege 35 (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

- Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: 40 keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet wurden. Der ED<sub>50</sub> -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

- 45 Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen



## 15

Der Test wurde, wie bei Choi D. W., Maulucci-Gedde M. A. and Kriegstein A. R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt.

- 5 Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU 10 (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt. 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkultur- 15 überstand die Zellschädigung ermittelt.

- Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt ( M.K.T.Squier et al. *J.Cell.Physiol.* 1994, 159, 229-237; T.Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597 ). Des- 20 halb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

25 Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

- In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen.  $10^5$  Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. 30 Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen an Inhibitoren in Gegenwart von  $2,5 \mu\text{M}$  Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim ) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden spä- 35 ter, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

## 40

- Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über 45 verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten Effekte

können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und  
5 nach Lesionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. Arzneim.Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338; Drugs of the Future 1989, 14, 1059-1071). De

- 10 Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren ( NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren EAA ( Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung  
15 induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der Tiere(Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiede-  
20 nener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED<sub>50</sub>-Wert bestimmt, bei dem 50%  
25 der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Die heterozyklisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von  
30 Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach  
35 Ischämie, Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach  
40 renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von Tumo-  
45 ren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auf-

tritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben  
5 den üblichen Arzneimittelhilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben  
oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzen-  
10 trationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen  
15 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

20 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes  
25 Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

30 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

35 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-  
40 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikati-  
45 onsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen,

## 18

Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

## Beispiele

5

## Beispiel 1

2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

10

a) 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester

10.0 g 2-Chlormethylbenzoesäuremethylester, 15 g Kaliumcarbonat, 8.8 g Phenylpiperazin und eine Spatelspitze 18-Krone-6 wurden in 200 ml DMF 5 h bei 100 °C erhitzt und anschließend 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Kaliumcarbonat wurde abfiltriert, das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen des Lösungsmittels fielen 16.8 g (100 %) des Produkts an.

20

b) 2-(4-Phenylpiperazin-1-ylmethyl)benzoesäure

16.8 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 150 ml THF vorgelegt und mit 1.7 g LiOH in 150 ml Wasser bei Raumtemperatur versetzt. Die trübe Lösung wurde durch Zugabe von 10 ml MeOH geklärt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit einer äquimolaren Menge 1 M HCl hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in Methanol/Toluol aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels fielen 15.2 g (86 %) des noch salzhaltigen Produkts an.

30

35 c) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

3.0 g der Zwischenverbindung 1b und 3 ml Triethylamin wurden in 50 ml DMF vorgelegt. Es wurden 5 g Natriumsulfat zugegeben und 30 min gerührt. 1.5 g Phenylalaninol, 1.4 g HOBT und 2.1 g EDC wurden nacheinander bei 0 °C zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und dreimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach

40

45

Einengen des Lösungsmittels fielen 2.5 g (59 %) des Produkt an.

- 5 d) 2-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

10 2.3 g der Zwischenverbindung 1c wurden in Gegenwart von 2.4 g Triethylamin in 50 ml DMSO vorgelegt und mit 2.5 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf 250 ml destilliertes Wasser geschüttet, mit NaHCO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt, mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert und über  
15 Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in THF gelöst und mit HCl in Dioxan das Hydrochlorid ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mehrfach mit Ether gewaschen, wobei 1.9 g (71 %)  
des Produkts anfielen.

20 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.9 (2H), 3.0-3.3 (8H), 4.1-4.5 (2H), 4.7 (1H), 6.8-7.7 (14H), 9.3 (1H), 9.8 (1H) ppm.

#### Beispiel 2

- 25 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

- a) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäuremethylester

30 10.0 g 2-Chlormethylbenzoesäuremethylester und 9.6 g N-Benzylpiperazin wurden analog Beispiel 1a in 200 ml DMF in Gegenwart von 15 g Kaliumcarbonat bei 100 °C umgesetzt, wobei 17.6 g (100 %) des Produkts anfielen.

- 35 b) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure

17.5 g der Zwischenverbindung 2a in 150 ml THF wurden analog Beispiel 1b mit 1.6 g LiOH in 150 ml Wasser hydrolysiert, wobei 9.1 g (54 %) des Produkts anfielen.

- 40 c) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

45 3.0 g der Zwischenverbindung 2b wurden analog Beispiel 1c in 60 ml DMF mit 3 ml Triethylamin, 1.5 g Phenylalaninol, 1.3 g HOBT und 2.0 g EDC versetzt, wobei 2.0 g (46 %) des Produkts anfielen.

## 20

- d) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-yl)amid

5 1.5 g der Zwischenverbindung 2c wurden analog Beispiel 1d in 40 ml DMSO in Gegenwart von 2.3 ml Triethylamin mit 1.9 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex in 20 ml DMSO oxidiert, wobei 0.4 g (21 %) des Produkts in Form des Fumarats anfielen.

10 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.1-2.3 (8H), 2.9-3.0 (1H), 3.3-3.6 (6H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 7.1-7.7 (14H), 9.7 (1H), 10.3 (1H) ppm.

## Beispiel 3

- 15 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

- a) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

20 1.5 g der Zwischenverbindung 1b wurden analog Beispiel 1c in 40 ml DMF mit 0.7 ml Triethylamin, 1.0 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid, 0.6 g HOBt und 0.9 g EDC versetzt, wobei 0.8 g (38 %) des Produkts anfielen.

- b) 2-((4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

30 0.7 g der Zwischenverbindung 3a wurden analog Beispiel 1d in 20 ml DMSO in Gegenwart von 0.8 g Triethylamin mit 0.7 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 0.1 g (18 %) des Produkts in Form der freien Base anfielen.

35 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.3 (4H), 2.8-3.5 (8H), 5.3 (1H), 6.7-7.5 (16H), 7.8 (1H), 8.1 (1H), 10.3 (1H) ppm.

## Beispiel 4

- 40 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

- a) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäuremethylester

45

## 21

4.0 g 2-Chlormethylbenzoesäremethylester und 4.4 g 3-Methylphenylpiperazin wurden in 200 ml DMF in Gegenwart von 4.5 g Kaliumcarbonat 3 h bei 140 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser geschüttet und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 6.5 g (92 %) des Produkts anfielen.

10 b) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure

5.9 g des Zwischenprodukts 4a wurde in 75 ml THF gelöst und analog Beispiel 1b mit 0.9 g LiOH in 75 ml Wasser hydrolysiert, wobei 2.9 g (51 %) des Produkts anfielen.

15

c) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-ol-3-phenylpropan-2-yl)amid

1.8 g der Zwischenverbindung 4b wurden analog Beispiel 1c in 50 ml DMF in Gegenwart von 2.7 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 0.8 g HOBT, 1.3 g 3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid-Hydrochlorid und 1.2 EDC versetzt, wobei 1.4 g (50 %) des Produkts anfielen.

20

25 d) 2-(4-((3-Methylphenyl)piperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amid

1.2 g der Zwischenverbindung 4c wurden analog Beispiel 1d in 30 ml DMSO gelöst und in Gegenwart von 1.5 ml Triethylamin mit 1.6 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 1.0 g (83 %) des Produkts anfielen.

30

MS: m/e = 484 (M<sup>+</sup>)

35 Beispiele 5 und 6 wurden analog Beispiel 1 synthetisiert.

Beispiel 5

3-((4-Phenylpiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid -Fumarat

40

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.5 (4H), 2.9 (1H), 3.2 (4H), 3.3 (1H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (2H), 6.75 (1H), 6.9 (2H), 7.2 (2H), 7.2-7.3 (5H), 7.45 (1H), 7.55 (1H), 7.75 (1H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.7

45 (1H) ppm.

## Beispiel 6

3-((4-(2-tert-Butyl-4-trifluormethylpyrimidin-6-yl)homopiperazin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

5

MS: m/e = 568 (M<sup>+</sup>+1)

## Beispiel 7

10 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

a) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure

15

11.5 g N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylamin und 15.5 g Triethylamin wurden in vorgelegt und mit 15.0 g 4-Brommethylbenzoesäure in 100 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde kurz zum Rückfluß erhitzt und anschließend 15 h bei  
20 Raumtemperatur nachgerührt. Nach Abfiltrieren der Salze wurde die Mutterlauge eingeeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde alkalisch gestellt und mit Essigester mehrfach extrahiert, wobei 6.6 g (32 %) des Produkts als weißer Feststoff anfielen.

25

b) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-ol-2-yl)amid

30

4.4 g der Zwischenverbindung 5a wurden analog Beispiel 1c in 50 ml DMF in Gegenwart von 2.9 ml Triethylamin vorgelegt und nacheinander mit 1.8 g HOBT, 2.0 g Phenylalanin und 2.8 EDC versetzt, wobei 2.3 g (40 %) des Produkts anfielen.

35

c) 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

40

2.0 g der Zwischenverbindung 5b wurden analog Beispiel 1d in 60 ml DMSO gelöst und in Gegenwart von 1.8 ml Triethylamin mit 2.1 g SO<sub>3</sub>-Pyridin-Komplex oxidiert, wobei 1.3 g (68 %) des Produkts anfielen.

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-4.9 (5H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.2-7.4 (5H), 7.8 (2H), 8.25 (2H) ppm.

45

MS: m/e = 430 (M<sup>+</sup>)



## 23

Beispiele 8-28 wurden analog Beispiel 7 dargestellt.

## Beispiel 8

- 5 4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 2.9 (3H), 3.2 (2H), 4.3-5.0 (5H), 6.7 (1H), 7.25-7.5 (8H), 7.55 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

10

MS: m/e = 386 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 9

- 15 4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 2.9 (3H), 3.3 (2H), 4.0 (3H), 4.3-4.9 (5H), 6.7 (1H), 7.1-7.4 (7H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.2 (2H) ppm.

20

MS: m/e = 416 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 10

- 25 4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 1.1 (3H), 1.6 (2H), 2.0 (2H), 2.9 (3H), 4.3-4.5 (3H), 4.7 (1H), 4.8 (1H), 6.6 (1H), 7.3-7.6 (5H), 7.8

30 (2H), 8.3 (2H) ppm.

MS: m/e = 338 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 11

35

- 4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 1.1 (3H), 1.6 (2H), 1.9 (2H), 2.9 (3H),

40 4.25-4.6 (4H), 4.75 (1H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

MS: m/e = 382 (M<sup>+</sup>)

## 45 Beispiel 12

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 368 (M<sup>+</sup>)

5

Beispiel 13

4-(N-(3,4-Dioxomethylen)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

10

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOD): δ = 1.0-2.0 (13H), 2.9 (3H), 4.3-4.9 (4H), 6.1 (2H), 6.6 (1H), 6.9 (3H), 7.8 (2H), 8.3 (2H) ppm.

MS: m/e = 436 (M<sup>+</sup>)

15

Beispiel 14

4-(N-(4-Benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

20

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.0-1.8 (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 4.3 (1H), 7.1-7.4 (5H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

25 Beispiel 15

4-(N-(4-Methoxy)benzyl-N-methylaminomethyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.0-1.8 (13H), 2.1 (3H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.8 (2H), 7.25 (2H), 7.5 (2H), 7.9 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

Beispiel 16

35

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 420 (M<sup>+</sup>)

40

Beispiel 17

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

45

MS: m/e = 364 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 18

4-((2-Phenylpyrrolid-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

5

MS: m/e = 412 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 19

10 4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.0-1.9 (13H), 2.0 (2H), 2.8 (2H), 3.3 (2H), 4.5 (2H), 4.8 (1H), 6.4 (1H), 6.5 (2H), 7.0 (2H), 7.4 (2H), 7.8

15 (2H), 9.7 (1H) ppm.

MS: m/e = 404 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 20

20

4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.9 (2H), 2.75 (2H), 2.9 (1H), 3.3 (1H), 3.4  
25 (2H), 4.4 (1H), 4.5 (2H), 6.3 (2H), 6.8 (2H), 7.1-7.25 (5H), 7.3  
(2H), 7.7 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 398 (M<sup>+</sup>)

## 30 Beispiel 21

4-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

35 <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (6H), 2.7 (2H), 3.3 (2H), 4.2 (1H), 4.5 (2H), 6.4 (2H), 6.8 (2H), 7.3 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 350 (M<sup>+</sup>)

40

## Beispiel 22

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid

45

## 26

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.9-1.8 (13H), 2.7-2.9 (4H), 3.6 (2H), 3.75 (2H), 4.4 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

5 MS: m/e = 404 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 23

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid  
10

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.7 (2H), 2.8 (2H), 2.9 (1H), 3.2 (1H), 3.5 (2H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.9-7.1 (4H), 7.2-7.3 (5H), 7.5 (2H), 7.75 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

15 MS: m/e = 398 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 24

4-((1,2,3,4-Dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid-Hydrochlorid  
20

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.2-2.0 (4H), 3.0 (1H), 3.3 (2H), 3.6 (1H), 4.1-4.6 (5H), 7.2 (4H), 7.8 (2H), 8.0 (2H), 9.0 (1H),  
25 9.5 (1H), 11.75 (1H) ppm.

## Beispiel 25

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-cyclohexylpropan-1-al-2-yl)amid  
30

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.9-1.9 (13H), 2.7 (4H), 3.4 (2H), 3.6 (3H), 3.65 (2H), 3.7 (3H), 4.3 (1H), 6.5 (1H), 6.6 (1H), 7.5 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

35 MS: m/e = 464 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 26

4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-phenylpropan-1-al-2-yl)amid  
40

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.7 (4H), 2.9 (1H), 3.25 (1H), 3.6 (6H), 3.7 (2H), 4.5 (1H), 6.6 (1H), 6.7 (1H), 7.2-7.3 (5H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.9 (1H), 9.6 (1H) ppm.  
45

## 27

MS: m/e = 458 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 27

5 4-((6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-dihydroisochinolin-2-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

1H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 0.9 (3H), 1.4 (2H), 1.5-1.8 (2H), 2.7 (4H),  
3.4 (2H), 3.7 (3H), 3.75 (3H), 3.8 (2H), 4.3 (1H), 6.6 (1H), 6.7  
10 (1H), 7.4 (2H), 7.8 (2H), 8.8 (1H), 9.5 (1H) ppm.

MS: m/e = 410 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel 28

15

2-((1,2,3,4-Dihydrochinolin-1-yl)methyl)benzoesäure-N-(3-butan-1-al-2-yl)amid

MS: m/e = 441 (M<sup>+</sup>)

20

25

30

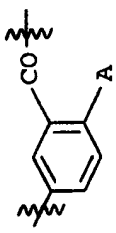
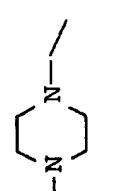
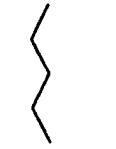
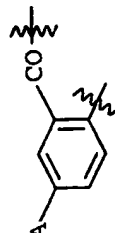
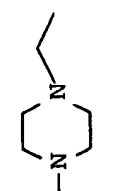
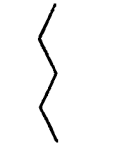
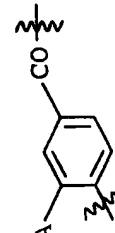

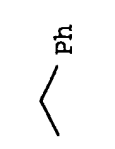
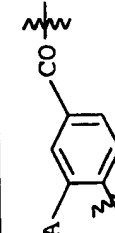

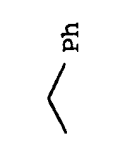
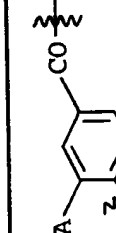

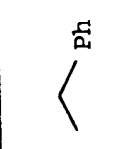
35

40

45

## Tabella

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				H
2	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H
3		SO <sub>2</sub> NH	H				H
4		SO <sub>2</sub> NH	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{R}^4  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
5	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
6	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
7	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				H
8	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				H
9	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
10	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
11	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
12	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
13	Ph	-O-	H				H
14	Ph	-S-	H				CONH <sub>2</sub>



Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\    \quad   \\  \text{A} \quad \text{B} \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
15	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
16	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H
17		SO <sub>2</sub> NH	H				H
18	Ph	-O-	H				H
19	Ph	-S-	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
20	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
21	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				H
22	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H		Et <sub>2</sub> N		H
23	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
24	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\    \\  \text{O}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
25	Ph	-O-	H				CONH <sub>2</sub>
26	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H
27	Ph	-O-	H				CONH <sub>2</sub>
28	Ph	-O-	H				H
29	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
30	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				H
31	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
32	Ph	-O-	H				H
33		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
34		SO <sub>2</sub> NH	H				H

35

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\  \quad \quad \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\  \quad \quad   \quad \diagup \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
35	Ph	-O-	H		Et <sub>2</sub> N — CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
36	Ph	-O-	H		Et <sub>2</sub> N — CH <sub>2</sub> —		
37		SO <sub>2</sub> NH	H				
38	Ph	CONH	MeO		Me <sub>2</sub> N — CH <sub>2</sub> —		H
39	Naphth	CONH	MeO		Et <sub>2</sub> N — CH <sub>2</sub> —		H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\  \parallel \\  \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\  \mid \quad \mid \\  \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> ---(CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> ---	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
40	Ph	CONH	Et		Me <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ---		H
41	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				H
42	Naphth	CONH	Et		Et <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ---		H
43	Ph		Et		Me <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ---		H
44		SO <sub>2</sub> NH	H		Et <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ---		CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
45	Ph		MeO				H
46	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
47	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				H
48	H	m=O=O	H				H
49	Ph	-O-	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
50	Ph	-O-	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
51	Naphth	CONH	MeO				CONH <sub>2</sub>
52	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				
53	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
54	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H

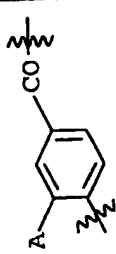
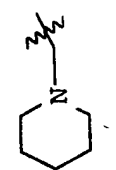

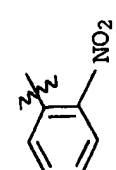
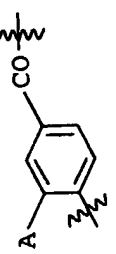
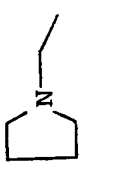

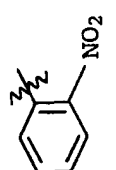
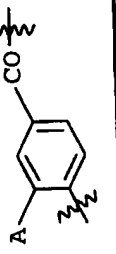
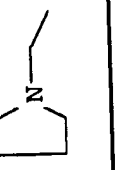
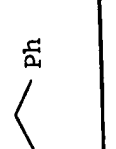
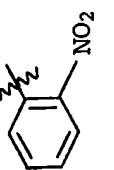
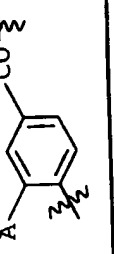
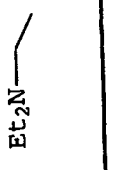

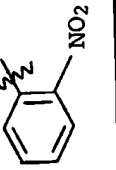
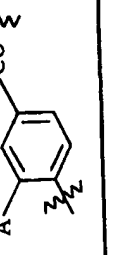
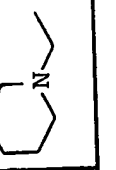
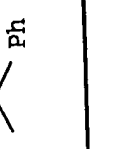


Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\  \parallel \\  \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> ---(CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> ---	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
55	Ph	CONH	MeO				CONH <sub>2</sub>
56	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				H
57		SO <sub>2</sub> NH	H		Me <sub>2</sub> N		CONH <sub>2</sub>
58		SO <sub>2</sub> NH	H				H
59		SO <sub>2</sub> NH	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
60	Ph	CONH	Et				CONH <sub>2</sub>
61	Ph	—O—	H				H
62	Ph	—O—	H				H
63	Ph	—O—	H				CONH <sub>2</sub>
64	Ph	—O—	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
65	Ph	CONH	MeO				CONH <sub>2</sub>
66	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H			Ph	
67	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
68	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
69	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{wavy line}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
70		SO <sub>2</sub> NH	H				H
71		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
72	Ph	CONH	Et				H
73	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH —
74	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
75	Naphtha	SO <sub>2</sub> NH	H				H
76		SO <sub>2</sub> NH	H				H
77		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
78		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
79		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
80	Naphth	CONH	MeO				H
81	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
82	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				H
83		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
84		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
85	Ph	—O—	H				CONH <sub>2</sub>
86	Ph	—S—	H				H
87	Ph	—O—	H				H
88	ph	—O—	H				CONH <sub>2</sub>
89	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

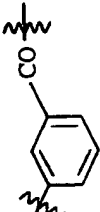
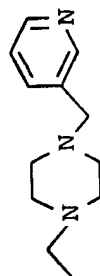
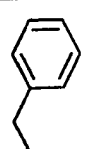
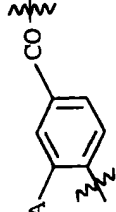

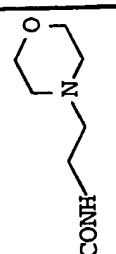
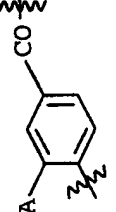

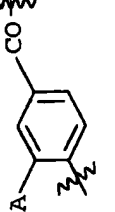

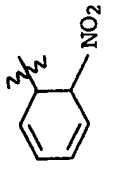
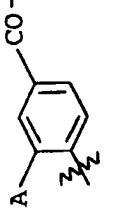

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{A} \quad \text{B}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
90	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				H
91	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				H
92	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
93		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
94		SO <sub>2</sub> NH	H				H

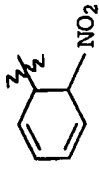
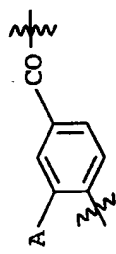
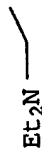

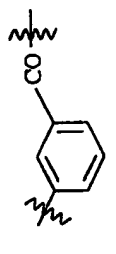
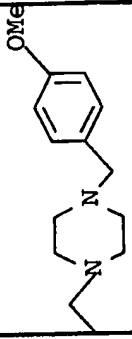
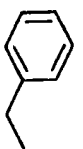
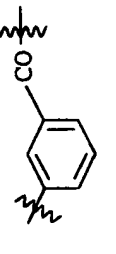
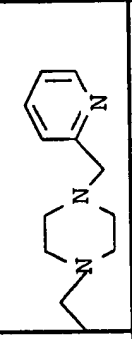
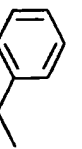
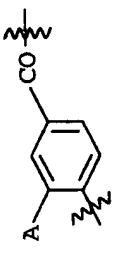

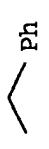
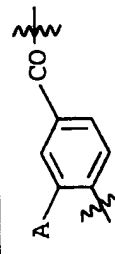

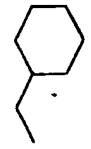


Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{B} - \text{C} \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x -  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
95		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
96		SO <sub>2</sub> NH	H				H
97	H	m=O=O	H				
98	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
99	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

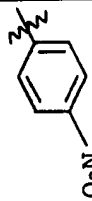
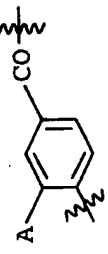
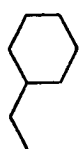
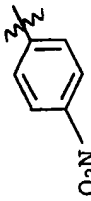
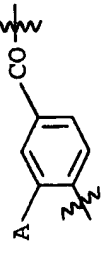
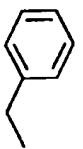
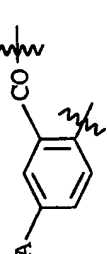
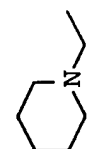
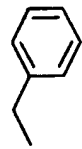
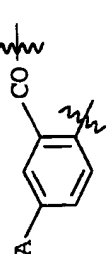
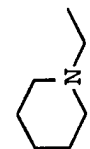
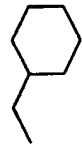
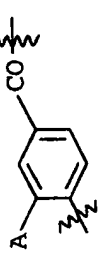

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \\  \parallel \\  \text{O} \\    \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\    \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
100	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
101	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
102	H	m=O=O	H				H
103	H	m=O=O	H				H
104	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H				

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 \\    \quad   \\  \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
105	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
106	2-Py	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
107	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
108	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
109	H	m=O=O	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
110	H	m=O=O	H				H
111	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H			Ph	
112	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H			Ph	CONH <sub>2</sub>
113	2-PY	SO <sub>2</sub> NH	H				H
114		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
115		SO <sub>2</sub> NH	H		Et <sub>2</sub> N — 		H
116	H	m=O=O	H				H
117	H	m=O=O	H				H
118	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
119	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H		Et <sub>2</sub> N — 		CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
120	H	SONH <sub>2</sub>	H		H		H
121	Ph	—O—	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
122	Ph	—O—	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
123	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				H
124	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\  \parallel \\  \text{CO}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
125		SO <sub>2</sub> NH	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
126		SO <sub>2</sub> NH	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
127	Ph	—S—	H				CONH <sub>2</sub>
128	Ph	—S—	H				CONH <sub>2</sub>
129	Bu	SO <sub>2</sub> NH	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
130	Ph	SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
131		SO <sub>2</sub> NH	H				CONH <sub>2</sub>
132		$\text{M}=\text{O}=\text{O}$	H				CONH <sub>2</sub>
133	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
134	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

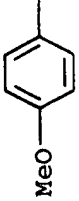

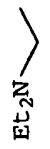

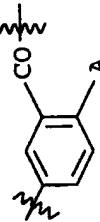
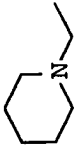


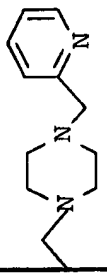

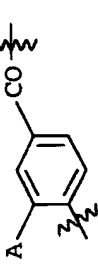

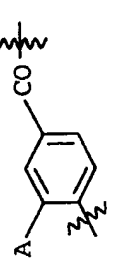
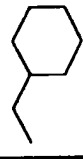


Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
135	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	—Ph	CONH <sub>2</sub>
136	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H			—Ph	H
137	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
138	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
139		CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
140		CH <sub>2</sub> O	H			ph	H
141	Ph	CONH <sub>2</sub>	H				CONH <sub>2</sub>
142	Naphth	CONH <sub>2</sub>	H				CONH <sub>2</sub>
143	Naphth	CONH <sub>2</sub>	H				CONH <sub>2</sub>
144	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
145	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N —	Ph	H
146	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N —	—	CONH <sub>2</sub>
147		CH <sub>2</sub> O	H			Ph	H
148	H	m=O=O	H			Ph	H
149	Ph	CONH	H			—	H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
150	Naphth	CONH	H				H
151	Ph		H				H
152	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
153	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
154	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
155		CH <sub>2</sub> O	H				H
156	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
157	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
158	Naphth	CONH	H		Me <sub>2</sub> N		H
159	Ph	CONH	H		Me <sub>2</sub> N		CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\  \parallel \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
160	H	m=O=O	H				H
161	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
162	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
163	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
164	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H

61

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
165	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—	—	CONH <sub>2</sub>
166		CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—	—Ph	H
167		CH <sub>2</sub> O	H			—Ph	H
168	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—	—Ph	CONH <sub>2</sub>
169	Ph	SO <sub>2</sub> NH	MeO			—Ph	H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{B} \text{---} \text{R}^2 \\    \quad   \\  \text{A} \quad \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> ---(CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> ---	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
170	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	MeO		Me <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> ---	Ph	H
171	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> ---	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ---	CONH <sub>2</sub>
172	Ph	CONH	H				H
173	Naphth	CONH	H				H
174	Bu	SO <sub>2</sub> NH	Et		Et <sub>2</sub> N---CH <sub>2</sub> ---		CONH <sub>2</sub>



Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
175	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N —		H
176	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N —		CONH <sub>2</sub>
177	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
178	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
179	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>


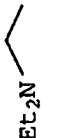
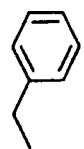
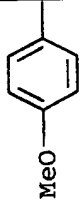

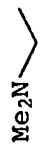
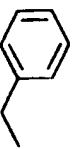


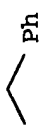
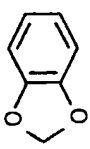
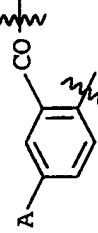
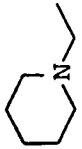


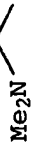

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
180	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
181	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
182	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
183	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
184		CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

65

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
185	Ph	CONH	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
186	Naphth	CONH	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
187	Ph		H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
188	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
189	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
190	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H			Ph	CONH <sub>2</sub>
191	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
192		CH <sub>2</sub> O	H			Ph	H
193	H	m=O=O	H				H
194	Ph	CONH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
195	Naphth	CONH	H				CONH <sub>2</sub>
196	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
197	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
198	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
199	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>


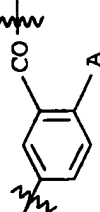
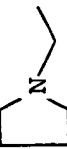
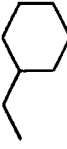
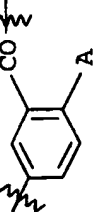
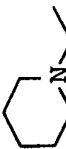

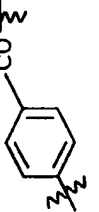
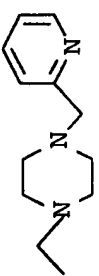

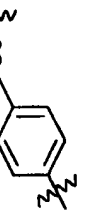
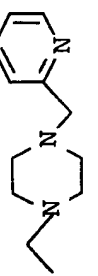
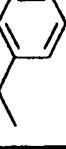
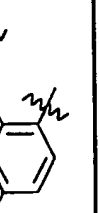
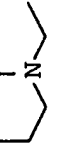
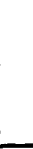
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\  \diagup \quad \diagdown  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
200	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
201		CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
202	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
203		CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
204	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>


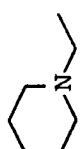

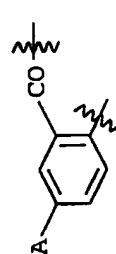


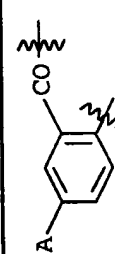
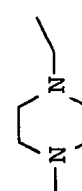

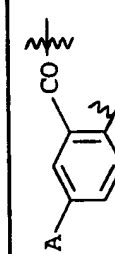
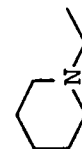

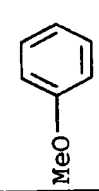
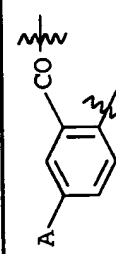
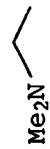
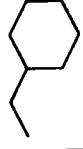
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad // \\  \text{A} \quad \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x -  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
205	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
206	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
207	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
208	Ph	CONH	H				H
209	Naphth	CONH	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
210	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	—Ph	H
211	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H			—	H
212	MeO—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	—	CONH <sub>2</sub>
213	Ph		H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CONH <sub>2</sub>
214	Ph	CONH	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	—	CONH <sub>2</sub>



71

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
215		CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
216	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
217	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>
218	H	m=O=O	H				H
219	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\    \quad    \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
220	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
221	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
222	4-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
223	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
224		CH <sub>2</sub> O	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
225	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —	Ph	H
226	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
227	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
228		CH <sub>2</sub> O	H				H
229	H	m=O=O	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{---} \text{O} \\  \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} \text{C} \\  \text{R}^3 \text{---} (\text{CH}_2)_x \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> ---(CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> ---	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
230	Ph	CONH	H				CONH <sub>2</sub>
231	Naphth	CONH	H				CONH <sub>2</sub>
232	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
233	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
234	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H

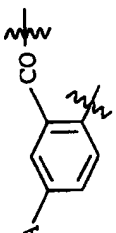
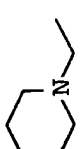

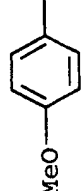



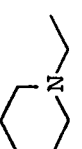
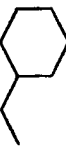
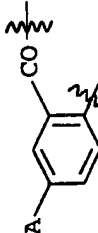
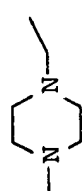


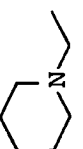
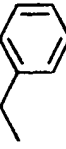
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
235	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
236		CH <sub>2</sub> O	H				H
237		CH <sub>2</sub> O	H				H
238		CH <sub>2</sub> O	H				H
239		CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

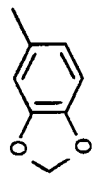

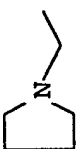


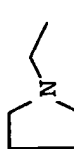

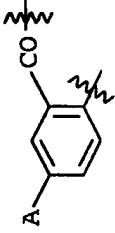


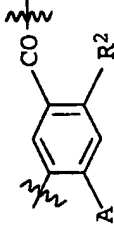
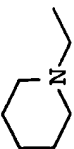

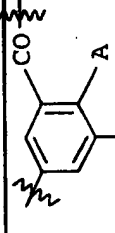


Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\  \quad \quad \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\  \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
240	H	m=O=O	H				
241	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
242	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
243	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
244	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C} - \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
245	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
246		CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N		H
247		CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N		H
248	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
249	Ph	CONH	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
250	Ph	CONH	H				CONH <sub>2</sub>
251	Ph	CONH	H				H
252	Naphth	CONH	H				H
253	Ph	SO <sub>2</sub> NH	Et				H
254	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H


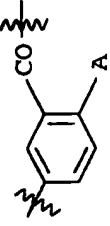
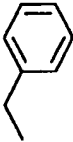
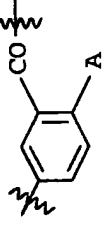
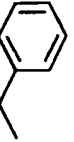
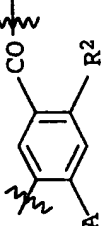

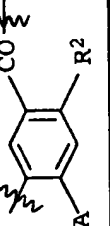
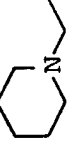
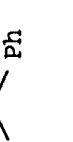
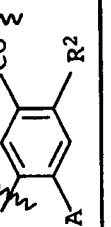



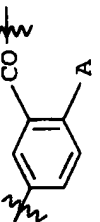
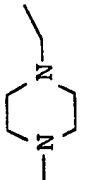
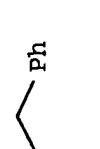
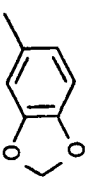

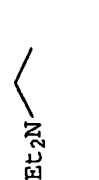
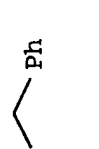
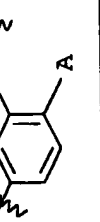
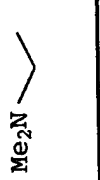

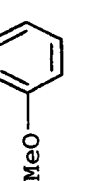
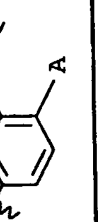
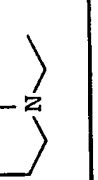
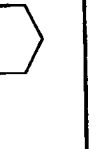
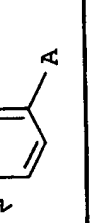

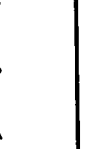
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{---}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
255	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
256		CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N —		H
257	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
258	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
259	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} \\    \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
260		CH <sub>2</sub> O	H				H
261	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
262	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				H
263	Bu	SO <sub>2</sub> NH	MeO				H
264	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	Et				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\  \quad \quad \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\  \quad \quad   \quad \diagup \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{C}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
265	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>		CONH <sub>2</sub>
266	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H			Ph	H
267	Ph	CONH	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	Ph	CONH <sub>2</sub>
268	Ph		H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	Ph	CONH <sub>2</sub>
269	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\  \quad \quad \parallel \\  \text{A} \quad \text{B} \\  \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \quad \quad  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
270	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N —	— Ph	CONH <sub>2</sub>
271	Ph	CH <sub>2</sub> O	H		Me <sub>2</sub> N —	—	H
272	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H			— Ph	CONH <sub>2</sub>
273		CH <sub>2</sub> O	H			— Ph	CONH <sub>2</sub>
274	Ph	SO <sub>2</sub> NH	Et		Et <sub>2</sub> N —	— Ph	H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \\    \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{O} \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
275		CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
276	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	Et		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		CONH <sub>2</sub>
277	Ph	SO <sub>2</sub> NH	MeO		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H
278	Naphth	SO <sub>2</sub> NH	MeO				H
279	Bu	SO <sub>2</sub> NH	MeO		Me <sub>2</sub> N—CH <sub>2</sub> —		H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\  \quad \quad \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\  \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
280	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
281		CH <sub>2</sub> O	H				H
282	Ph	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
283		CH <sub>2</sub> O	H				H
284	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H






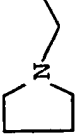

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \quad \text{O} \\    \quad // \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
285	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N —		CONH <sub>2</sub>
286	3-Py	CH <sub>2</sub> O	H			Ph —	H
287		CH <sub>2</sub> O	H			Ph —	CONH <sub>2</sub>
288	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
289	Ph		H		Et <sub>2</sub> N —		CONH <sub>2</sub>

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
290	Ph	CONH	H		Et <sub>2</sub> N		CONH <sub>2</sub>
291	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H
292	4-Py	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
293	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				CONH <sub>2</sub>
294	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H		Et <sub>2</sub> N		CONH <sub>2</sub>



87

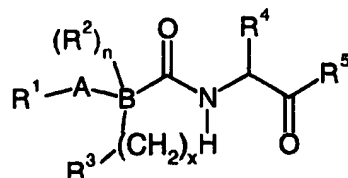
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x - \\  \parallel \\  \text{O}  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
295	H	m=0=O	H				H
296	H	m=0=O	H				H
297	3-Tol	CH <sub>2</sub> O	H				H
298	2-Py	CH <sub>2</sub> O	H				H

Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>2</sup>	$  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{ O} \\  \parallel \\  \text{A} - \text{B} - \text{C} \\    \quad   \quad   \\  \text{R}^3 - (\text{CH}_2)_x \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^5  \end{array}  $	R <sup>3</sup> — (CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> —	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
299	 MeO	CH <sub>2</sub> O	H	 A	 Me <sub>2</sub> N		CONH <sub>2</sub>
298	2-Tol	CH <sub>2</sub> O	H	 A			H

## Patentansprüche

## 1. Amide der allgemeinen Formel I

5



10

und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

15

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, Phenyl, Naphthyl, Chinoliny, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazyl, Pyridazyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thienyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Furanyl, und Indolyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 3 Resten R⁶ substituiert sein können, und

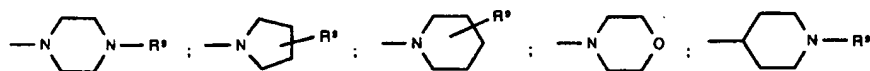
20

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkenyl-Phenyl, C₂-C₆-Alkinyl-Phenyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-Phenyl, CONHR⁹, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂-Phenyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl und SO₂-Phenyl bedeuten und

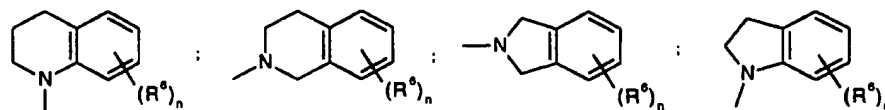
25

30

R³ NR⁷R⁸ oder einen Ring darstellen kann wie



35

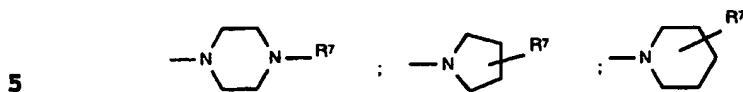


40

R⁴ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl-, Cyclohexyl-, Indolyl- oder Naphthyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R⁶ substituiert ist, und

45 302/98 Dp/AS

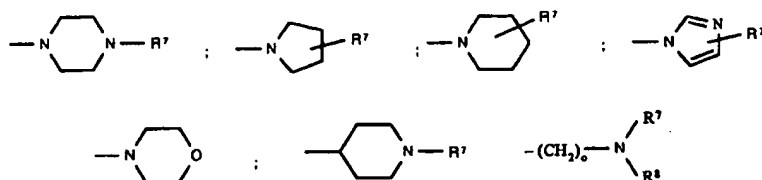
R<sup>5</sup> Wasserstoff, COOR<sup>11</sup> und CO-Z bedeutet, worin Z NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> und



bedeutet und

- 10 R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und -SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeutet und
- 15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und
- 20 R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und
- 25 R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen kann, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrazyl, Naphthyl, Chinolinyl, Imidazolyl, das noch einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> tragen kann, und
- 30 R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OH Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-Phenyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und
- 35 -SO<sub>2</sub>-Phenyl bedeuten kann
- 40 R<sup>11</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R<sup>10</sup> substituiert sein kann, und
- R<sup>12</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet, und

## 91



5

R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R<sup>10</sup> tragen kann, und mit

10

substituiert sein kann bedeutet, und

R<sup>14</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, OH, Cl, F, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, COOH, COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet oder zwei Reste R<sup>14</sup> eine Brücke OC(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>O darstellen kann und

15

R<sup>15</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt und unverzweigt, bedeutet und

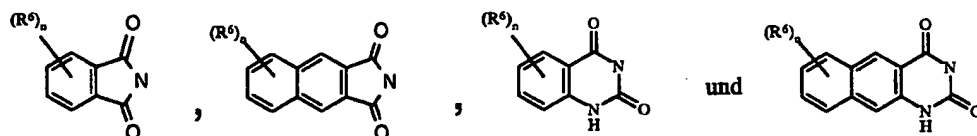
20

R<sup>16</sup> ein Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl-, Pyrazinyl-, Pyrazyl-, Pyrrolyl-, Naphthyl-, Chinolinyl-, Imidazolyl-Ring sein kann, der noch einen oder zwei Substituenten R<sup>6</sup> tragen kann, und

25

A -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -NHSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -, -NH-CO-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -SO<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> -, -CH=CH-CONH- und bedeutet,

30



35

R<sup>1</sup>-A zusammen auch

40

bedeuten und

B Phenyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol und Thiazol bedeutet und

45

x 1, 2 oder 3 und

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

- m, o unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.
2. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 5
- B Pyridin oder Phenyl und
- R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet und
- 10
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen
- R<sup>16</sup> Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> tragen kann, und
- 15
- n 0 und 1 und
- x 1.
- 20
3. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- B Pyridin oder Phenyl und
- 25
- R<sup>5</sup> CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeutet und
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen
- 30
- R<sup>16</sup> Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten R<sup>14</sup> tragen kann, und
- n 0 und 1 und
- 35
- x 1.
4. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 40
- B Pyridin oder Phenyl und
- R<sup>2</sup> Wasserstoff
- 45
- R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet und

## 93

- 5**       $R^9$       Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten  $R^{16}$  tragen  
           $R^{16}$       Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  tragen kann, und  
           $n$       0 und 1 und  
           $x$       1.
- 10**      5. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 15**       $B$       Pyridin oder Phenyl und  
           $R^2$       Wasserstoff  
           $R^5$        $CONR^{12}R^{13}$  bedeutet und
- 20**       $R^9$       Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten  $R^{16}$  tragen  
           $R^{16}$       Phenyl, der noch einen oder zwei Substituenten  $R^{14}$  tragen kann, und
- 25**       $n$       0 und 1 und  
           $x$       1.
- 30**      6. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 35**       $A$        $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$ ,  
           $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$  bedeutet und
- 40**       $B$       Pyridin oder Phenyl und  
           $R^2$       Wasserstoff und  
           $R^5$       Wasserstoff bedeutet und
- 45**       $R^9$       Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten  $R^{16}$  tragen kann, und  
           $R^{16}$       Phenyl und

m, n, o 0 und 1 und

x 1.

- 5 7. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

10 A  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_o-S-(CH_2)_m-$ ,  
 $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-(CH_2)_m-CONH-(CH_2)_o-$ ,  $-(CH_2)_m-SO_2NH-(CH_2)_o-$  bedeutet und

B Pyridin oder Phenyl und

15 R<sup>2</sup> Wasserstoff

R<sup>5</sup> CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeutet und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
20 das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen kann, und

R<sup>16</sup> Phenyl und

m, n, o 0 und 1 und

25 x 1.

8. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei

30 B Pyridin oder Phenyl und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff und

35 R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,  
das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen kann, und

40 R<sup>16</sup> Phenyl und

m, n, o 0 und

x 1.

45



9. Heterocyclisch substituierte Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- 5           B           Pyridin oder Phenyl und
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>       Wasserstoff
- R<sup>5</sup>       CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> bedeutet und
- 10          R<sup>9</sup>       Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch einen Substituenten R<sup>16</sup> tragen kann, und
- R<sup>16</sup>       Phenyl und
- 15          m, n, o   0
- x        1.
10. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur  
20       Behandlung von Krankheiten.
11. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 als Inhibitoren von Cysteinproteasen.
- 25 12. Verwendung nach Anspruch 6 als Inhibitoren von Cysteinproteasen wie Calpaine und Cathepsine, insbesondere Calpaine I und II und Cathepsine B und L.
13. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur  
30       Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
14. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur  
35       Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
15. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.  
40
16. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hirnschlag und Schädel-Hirntrauma.
17. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Alzheimerschen  
45       Krankheit und der Huntington-Krankheit.

18. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Epilepsien.
19. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung von  
5 Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus, cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und  
10 Restenosis der Blutbahnen nach Angioplastie.
20. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.  
15
21. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
- 20 22. Verwendung der Amide gemäß Anspruch 1-5 zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
23. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und  
25 intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Amides I gemäß Anspruch 1-5.

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02620

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D295/12 A61K31/50 C07D403/04 C07D317/58 C07D207/06  
 C07D215/06 C07D215/24 C07D217/04 C07D213/70 C07D213/30  
 C07C237/32 C07C311/08 C07C311/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 611 756 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24 August 1994 (1994-08-24) see claim 1, page 6 (line 38-54) and page 51 (Ex. 178)	1-23
Y	--- WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RES INST) 23 July 1992 (1992-07-23) cited in the application claims 5,10,16	1-23
Y	--- WO 96 39194 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC) 12 December 1996 (1996-12-12) claim 1; example 71	1-23
A	--- EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30 December 1992 (1992-12-30) cited in the application claim 1 --- -/-	1-23



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 1999

Date of mailing of the international search report

12/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/02620

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16 April 1998 (1998-04-16) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25883 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18 June 1998 (1998-06-18) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 23581 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4 June 1998 (1998-06-04) claim 1 ---	1-23
P,Y	WO 98 25899 A (BASF AG ;MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18 June 1998 (1998-06-18) claim 1 -----	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 99/02620

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0611756 A	24-08-1994	AU 5496494 A	25-08-1994
		CA 2115913 A	20-08-1994
		CN 1107363 A	30-08-1995
		FI 940788 A	20-08-1994
		HU 66219 A	28-10-1994
		JP 2848232 B	20-01-1999
		JP 7101924 A	18-04-1995
		JP 9208545 A	12-08-1997
		NO 940550 A	22-08-1994
		NZ 250905 A	24-03-1997
		US 5498728 A	12-03-1996
		US 5716980 A	10-02-1998
		US 5639781 A	17-06-1997
WO 9212140 A	23-07-1992	AU 654834 B	24-11-1994
		AU 9155391 A	17-08-1992
		CA 2098702 A	29-06-1992
		EP 0564561 A	13-10-1993
		JP 6504547 T	26-05-1994
		US 5257901 A	02-11-1993
WO 9639194 A	12-12-1996	US 5783434 A	21-07-1998
		US 5849711 A	15-12-1998
		CA 2221684 A	12-12-1996
		EP 0831920 A	01-04-1998
		US 5858982 A	12-01-1999
EP 0520336 A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
		CA 2071621 A,C	20-12-1992
		JP 2697495 B	14-01-1998
		JP 6287167 A	11-10-1994
		KR 9511406 B	04-10-1995
		JP 5345753 A	27-12-1993
DE 19642591 A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
		WO 9816512 A	23-04-1998
		EP 0934273 A	11-08-1999
		HR 970549 A	31-08-1998
		NO 991761 A	14-04-1999
WO 9825883 A	18-06-1998	AU 5752398 A	03-07-1998
		HR 970680 A	31-10-1998
		NO 992821 A	11-06-1999
WO 9823581 A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
		AU 5481498 A	22-06-1998
		HR 970637 A	31-10-1998
		NO 992492 A	25-05-1999
WO 9825899 A	18-06-1998	DE 19650975 A	10-06-1998
		AU 5558098 A	03-07-1998
		HR 970671 A	31-10-1998
		NO 992770 A	08-06-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interne Aktenzeichen

PCT/EP 99/02620

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D295/12 A61K31/50 C07D403/04 C07D317/58 C07D207/06  
C07D215/06 C07D215/24 C07D217/04 C07D213/70 C07D213/30  
C07C237/32 C07C311/08 C07C311/21

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 611 756 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 24. August 1994 (1994-08-24) siehe Anspruch 1, S.6(Z.38-54) und S.51(Ex.178). ---	1-23
Y	WO 92 12140 A (GEORGIA TECH RES INST) 23. Juli 1992 (1992-07-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 5,10,16 ---	1-23
Y	WO 96 39194 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Anspruch 1; Beispiel 71 ---	1-23
A	EP 0 520 336 A (FUJIREBIO KK) 30. Dezember 1992 (1992-12-30) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-23
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/10/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 42 591 A (BASF AG) 16. April 1998 (1998-04-16) Anspruch 1 ----	1-23
P,Y	WO 98 25883 A (BASF AG ; MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Anspruch 1 ----	1-23
P,Y	WO 98 23581 A (BASF AG ; MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Anspruch 1 ----	1-23
P,Y	WO 98 25899 A (BASF AG ; MOELLER ACHIM (DE); LUBISCH WILFRIED (DE); TREIBER HANS J) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Anspruch 1 -----	1-23

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungs... die zur selben Patentfamilie gehören

Internat' les Aktenzeichen

PCT/EP 99/02620

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0611756 A	24-08-1994	AU 5496494 A	25-08-1994
		CA 2115913 A	20-08-1994
		CN 1107363 A	30-08-1995
		FI 940788 A	20-08-1994
		HU 66219 A	28-10-1994
		JP 2848232 B	20-01-1999
		JP 7101924 A	18-04-1995
		JP 9208545 A	12-08-1997
		NO 940550 A	22-08-1994
		NZ 250905 A	24-03-1997
		US 5498728 A	12-03-1996
		US 5716980 A	10-02-1998
		US 5639781 A	17-06-1997
WO 9212140 A	23-07-1992	AU 654834 B	24-11-1994
		AU 9155391 A	17-08-1992
		CA 2098702 A	29-06-1992
		EP 0564561 A	13-10-1993
		JP 6504547 T	26-05-1994
		US 5257901 A	02-11-1993
WO 9639194 A	12-12-1996	US 5783434 A	21-07-1998
		US 5849711 A	15-12-1998
		CA 2221684 A	12-12-1996
		EP 0831920 A	01-04-1998
		US 5858982 A	12-01-1999
EP 0520336 A	30-12-1992	JP 5163221 A	29-06-1993
		CA 2071621 A,C	20-12-1992
		JP 2697495 B	14-01-1998
		JP 6287167 A	11-10-1994
		KR 9511406 B	04-10-1995
		JP 5345753 A	27-12-1993
DE 19642591 A	16-04-1998	AU 4777097 A	11-05-1998
		WO 9816512 A	23-04-1998
		EP 0934273 A	11-08-1999
		HR 970549 A	31-08-1998
		NO 991761 A	14-04-1999
WO 9825883 A	18-06-1998	AU 5752398 A	03-07-1998
		HR 970680 A	31-10-1998
		NO 992821 A	11-06-1999
WO 9823581 A	04-06-1998	DE 19648793 A	28-05-1998
		AU 5481498 A	22-06-1998
		HR 970637 A	31-10-1998
		NO 992492 A	25-05-1999
WO 9825899 A	18-06-1998	DE 19650975 A	10-06-1998
		AU 5558098 A	03-07-1998
		HR 970671 A	31-10-1998
		NO 992770 A	08-06-1999